

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年1月3日 (03.01.2003)

PCT

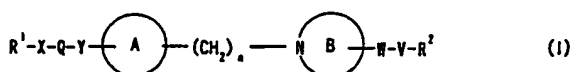
(10) 国際公開番号
WO 03/000685 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 413/12, 413/14, 417/14, A61K 31/422, 31/427, 31/4439, A61P 3/04, 3/06, 3/10 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/06107
- (22) 国際出願日: 2002年6月19日 (19.06.2002) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 百瀬 祐 (MO-MOSE, Yu) [JP/JP]; 〒665-0847 兵庫県 宝塚市 すみれが丘2丁目8番7号 Hyogo (JP). 前川 毅志 (MAEKAWA, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒636-0124 奈良県 生駒郡斑鳩町 五百井1丁目2番21号 Nara (JP). 小高 裕之 (ODAKA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒651-1223 兵庫県 神戸市 北区桂木2丁目12番地12 Hyogo (JP). 木
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-186952 2001年6月20日 (20.06.2001) JP

[続案有]

(54) Title: 5-MEMBERED HETEROCYCLE DERIVATIVES

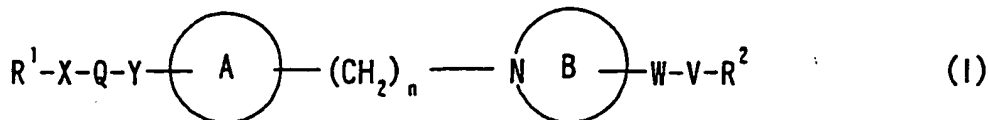
(54) 発明の名称: 5員複素環誘導体



(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or salts thereof, useful as preventive and therapeutic drugs for diabetes and so on: (I) wherein R¹ is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; X and Y are each independently a free valency or the like; Q is a bivalent hydrocarbon residue having 1 to 20 carbon atoms; A is an aromatic ring which may further bear one to three substituents; n is an integer of 1 to 8; B is a nitrogenous 5-membered heterocycle which may further bear one to three substituents; W is a bivalent hydrocarbon residue having 1 to 20 carbon atoms; V is a free valency or the like; and R² is an optionally substituted heterocyclic group or the like.

(57) 要約:

糖尿病等の予防・治療薬として有用な一般式



[式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を; XおよびYは同一または異なって結合手等を; Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を; 環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を; nは1ないし8の整数を; 環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素5員複素環を; Wは炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を; Vは結合手等を; R²は置換されていてもよい複素環基等を示す。]で表される化合物またはその塩を提供する。

WO 03/000685 A1

BEST AVAILABLE COPY

Best Available Copy



村宏之 (KIMURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒590-0975 大阪府堺市大浜中町1丁2番20号808 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

5 員複素環誘導体

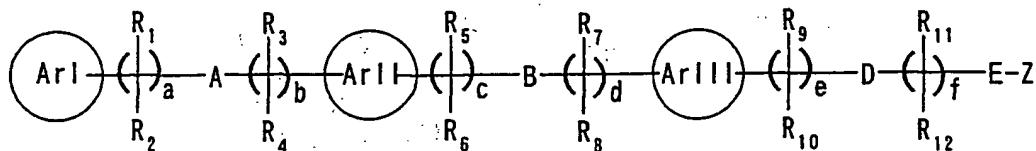
5 技術分野

本発明は、優れた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用な新規5員複素環誘導体に関する。

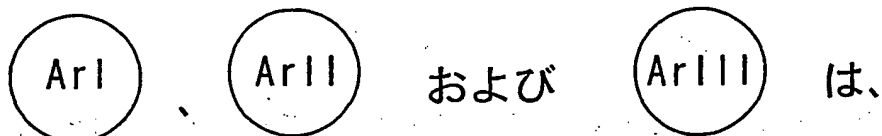
10 背景技術

5員複素環誘導体としては、下記文献に記載の化合物が知られている。

(1) WO 00/64876 には、PPARリガンド受容体結合剤として、式



[式中、



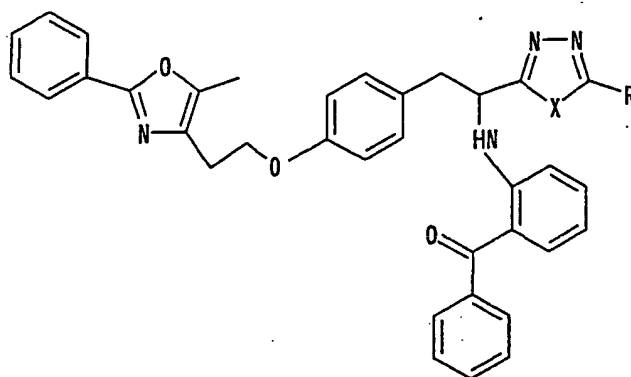
15

独立して、アリールなどを；Aは-O-などを；Bは-O-などを；Dは-O-などを；Eは結合手またはエチレン基を；a, b, c および e は 0-4 を；d は 0-5 を；f は 0-6 を；R₁, R₃, R₅, R₇, R₉ および R₁₁ は独立して水素などを；R₂, R₄, R₆, R₈, R₁₀ および R₁₂ は独立して-(CH)_q-Xを；q は 0-3 を；X は水素などを；Z は R₂₁O₂C-などを；R₂₁ は水素などを示す] で表される化合物が記載されている。

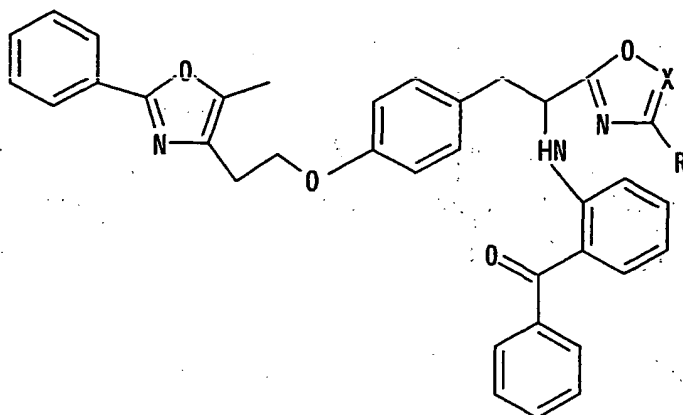
20

(2) WO 01/17994 には、PPAR-α、PPAR-γ および PPAR-δ に結合して作用する化合物として、式

2



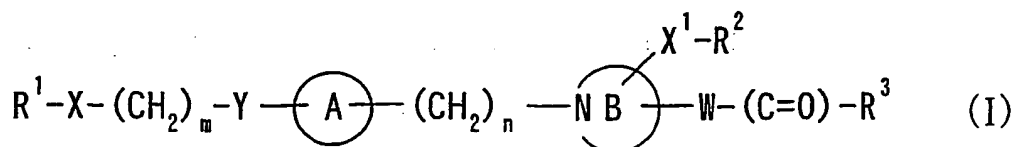
[式中、XはO、SまたはNHを、Rはメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、n-ブチル、フェニルまたは $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ を示す]で表される化合物、および式



5

[式中、XはCまたはNを、Rはメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ または $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ を示す]で表される化合物が記載されている。

(3) W001/38325 には、レチノイド関連受容体機能調節剤として、式



- 10 [式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；Xは結合手、O、S、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CR}^4(\text{OR}^5)-$ または $-\text{NR}^6-$ (R^4 および R^6 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^5 は水素原子または水酸基の保護基を示す)を；mは0-3を；YはO、S、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{CONR}^7-$ または $-\text{NR}^7\text{CO}-$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を；環Aは1-3の置換基をさらに有していてもよい
- 15

芳香環を; n は 1 - 8 を; 環 B はアルキル基でさらに置換されていてもよい含
窒素 5 員複素環を; X^1 は結合手、O、S、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-SO_2-$ または
 $-NR^{16}-$ (R^{16} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を;
 R^2 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよ
5 い複素環基を; W は結合手または C_{1-20} の 2 価炭化水素残基を; R^3 は $-OR^8$ (R^8 は水
素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^9R^{10}$ (R^9 およ
び R^{10} は、同一又は異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置
換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示すか、
 R^9 および R^{10} が互いに結合して環を形成する) を示す」で表される化合物が記
10 載されている。

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ (PPAR γ) は、ステロイ
ドホルモン受容体や甲状腺ホルモン受容体に代表される核内ホルモン受容体
スーパーファミリーの一員で、脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導さ
れ、マスターレギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たして
15 いる。PPAR γ は、リガンドと結合することによりレチノイド X 受容体 (RXR)
と二量体を形成し、核内で標的遺伝子の応答性部位と結合して転写効
率を直接制御 (活性化) している。近年、プロスタグランジン D_2 の代謝物で
ある 15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ プロスタグランジン J_2 が PPAR γ の内因性
リガンドである可能性が示唆され、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代
20 表される一種のインスリン感受性増強薬が PPAR γ のリガンド活性を有し、
その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判
明した [セル (Cell)、83 巻、803 頁 (1995 年); ザ・ジャーナル・
オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、
270 巻、12953 頁 (1995 年); ジャーナル・オブ・メディシナル・
25 ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、39 巻、655 頁 (1
996 年)]。さらに、最近、1) ヒト脂肪肉腫由来の培養細胞に PPAR γ
が発現し、PPAR γ リガンドの添加によってその増殖が停止すること [プ
ロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス
ズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of

The National Academy of Sciences of The United States of America)、
94巻、237頁、(1997年)]、2) インドメタシン、フェノプロフ
エンに代表されるノンステロイド抗炎症薬がPPAR γ リガンド活性を持つ
こと [ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal
5 of Biological Chemistry)、272巻、3406頁 (1997年)]、3)
活性化されたマクロファージでPPAR γ が高発現し、そのリガンド添加に
よって炎症に関与する遺伝子の転写が阻害されること [ネイチャー (Nature)、
391巻、79頁 (1998年)]、4) PPAR γ リガンドが、単球によ
る炎症性サイトカイン (TNF α 、IL-1 β 、IL-6) の産生を抑制す
10 ること [ネイチャー (Nature)、391巻、82頁 (1998年)]、5)
PPAR γ ヘテロ欠損マウスでは脂肪細胞の肥大化や脂肪の蓄積、インスリ
ン抵抗性の発現が抑制されること [モレキュラー セル (Molecular Cell)、
4巻、597頁 (1999年)]、6) PPAR γ リガンドが、PPAR γ アゴ
ニストによる 10T1/2 細胞の脂肪細胞への分化を阻害すること [プロシーデ
15 ィングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・
ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National
Academy of Sciences of The United States of America)、96巻、610
2頁、(1999年)]、7) PPAR γ リガンドが、PPAR γ アゴニスト
による 3T3-L1 細胞の脂肪細胞への分化を抑制すること [モレキュラー エン
20 ドクリノロジー (Molecular Endocrinology)、14巻、1425頁、(20
00年)] などが判明している。

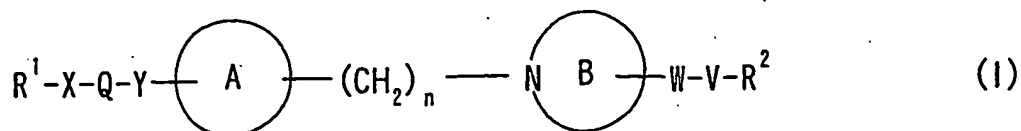
糖尿病、高脂血症、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用であり、か
つ副作用が少ない等、医薬として優れた性質を有する新規化合物の開発が望
まれている。

25

発明の開示

本発明は、

1) 一般式



〔式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

XおよびYは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、
 5 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ または $-NR^6CO-$ (R^3 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^4 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^5 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 R^6 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

10 Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

nは1ないし8の整数を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素5員複素環を；

15 Wは炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を；

Vは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-NR^7CO-$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

20 R^2 は $-PO(OR^8)(OR^9)$ (R^8 および R^9 は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また R^8 および R^9 は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、 $-COR^{10}$ (R^{10} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

ただし、環Bは式： $-Wa-(C=O)-R^a$ (Wa は結合手または炭素数1ないし

25 20の2価の炭化水素残基を、 R^a は $-OR^b$ (R^b は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^cR^d$ (R^c および R^d は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、また R^c および R^d は結合

して環を形成していてもよい)を示す)で示される置換基を有しない。

- また、Vが結合手であるとき、 R^2 は $-(C=O)-R^e$ (R^e は $-OR^f$ (R^f は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^gR^h$ (R^e および R^h は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、また R^e および R^h は結合して環を形成していてもよい)を示す)で示される置換基で置換された炭化水素基でない。)で表される化合物またはその塩；

- 2) Xが結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^3$ (OR^4) または $-NR^5-$ (R^3 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^4 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^5 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す)；かつ
Yが結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CONR^6-$ または $-NR^6CO-$ (R^6 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)である前記1)記載の化合物；

- 3) R^1 が置換されていてもよい複素環基である前記1)記載の化合物；

4) Xが結合手である前記1)記載の化合物；

5) Yが酸素原子である前記1)記載の化合物；

6) 環Bがさらに有していてもよい置換基が炭化水素基である前記1)記載の化合物；

- 7) 炭化水素基が炭素数1ないし10のアルキル基、炭素数7ないし13のアラルキル基または炭素数6ないし14のアリール基である前記6)記載の化合物；

8) Vが結合手である前記1)記載の化合物；

- 9) R^2 が $-PO(OR^8)(OR^9)$ (R^8 および R^9 は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また R^8 および R^9 は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、 $-COR^{10}$ (R^{10} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または置換されていてもよい複素環基である前記1)記載の化合物；

10) 前記1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；

- 1 1) 前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；
- 1 2) 糖尿病の予防・治療剤である前記 1 1) 記載の医薬組成物；
- 1 3) 高脂血症の予防・治療剤である前記 1 1) 記載の医薬組成物；
- 5 1 4) 耐糖能不全の予防・治療剤である前記 1 1) 記載の医薬組成物；
- 1 5) 肥満の予防・治療剤である前記 1 1) 記載の医薬組成物；
- 1 6) 前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤；
- 1 7) ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである前記 1 6) 記載の剤；
- 10 1 8) レチノイドX受容体リガンドである前記 1 6) 記載の剤；
- 1 9) 前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤；
- 2 0) 前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の治療方法；
- 15 2 1) 前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における高脂血症の治療方法；
- 2 2) 前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満の治療方法；
- 20 2 3) 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- 2 4) 高脂血症の予防・治療剤を製造するための、前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- 2 5) 肥満の予防・治療剤を製造するための、前記 1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；などに関する。
- 25

一般式 (I) 中、 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。

これらの炭化水素基における炭素数は、好ましくは1～14である。

脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～8の脂肪族炭化水素基が好ましい。
該脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロ
ピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペン
チル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭
素数1～8の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基など）；例えばエテニ
ル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-
ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、
3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセ
ニル、3-ヘキセニル、2, 4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘ
プテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、
1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチ
ニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、
2, 4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチ
ニルなど炭素数2～8の不飽和脂肪族炭化水素基（例、炭素数2～8のアルケ
ニル基、炭素数4～8のアルカジエニル基、炭素数2～8のアルキニル基、
炭素数4～8のアルカジイニル基等）が挙げられる。

脂環式炭化水素基としては、炭素数3～7の脂環式炭化水素基が好ましい。
該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シク
ロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3～7の飽和脂環
式炭化水素基（例、シクロアルキル基等）；例えば1-シクロペンテニル、
2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-
シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-
シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2, 4-シクロヘプタジエニル
など炭素数5～7の不飽和脂環式炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シ
クロアルカジエニル基等）が挙げられる。

脂環式-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環式炭化水素基と脂肪族炭化
水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケ
ニル-アルキル基等）が挙げられ、なかでも炭素数4～9の脂環式-脂肪族

炭化水素基が好ましい。該脂環式—脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数7～13の芳香脂肪族炭化水素基（例、炭素数7～13のアラルキル基、炭素数8～13のアリールアルケニル基等）が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピルなど炭素数7～9のフェニルアルキル； α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチルメチル、 β -ナフチルエチルなど炭素数11～13のナフチルアルキル；スチリルなど炭素数8～10のフェニルアルケニル；2-（2-ナフチルビニル）など炭素数12～13のナフチルアルケニルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

前記した炭化水素基のなかでも、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基などの環状炭化水素基が好ましい。炭化水素基は、さらに好ましくは炭素数6～14の芳香族炭化水素基であり、とりわけフェニル、ナフチルなどが好ましい。

一般式(I)中、 R^1 で示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式複素環基または縮合複素環基が挙げられる。該縮合複素環基としては、例えばこれら5～7員の単環式複素環基と、1ないし2個の窒素原

子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

複素環基の具体例としては、例えばフリル(2-フリル、3-フリル)、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(1-ピロリル、2-
5 ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、イソオキサゾリル(3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、イソチアゾリル(3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、
10 チアゾリル(2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、オキサジアゾリル(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)、トリアゾリル
15 (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、ピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリミジニル(2-ピリミジニル、4-ピ
20 リミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピリダジニル(3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(2-ピラジニル)、キノリル(2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、キナゾリル(2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキサリル(2-キノキサリル)、ベンゾオキサゾリル(2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(2-ベン
25 ゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリル(インドール-1-イル、インドール-3-イル)、インダゾリル(1H-インダゾール-3-イル)、ピロピラジニル(1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)、ピロピ
リジニル(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル)、イミダゾ

ピリジニル (1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル)、イミダゾピラジニル (1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジン-2-イル)、ベンズトリアゾリル (ベンズトリアゾール-1-イル) 等の芳香族複素環基; およびピロリジニル (1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、イミダゾリジニル (2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル)、ピラゾリジニル (2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル)、チアゾリジニル (チアゾリジン-3-イル)、オキサゾリジニル (オキサゾリジン-3-イル)、オキソイミダゾリジニル (2-オキソイミダゾリジン-1-イル)、ジオキソイミダゾリジニル (2, 4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル)、ジオキソオキサゾリジニル (2, 4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル)、ジオキソチアゾリジニル (2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル (1-ピペラジニル)、ヘキサメチレンイミニル (ヘキサメチレンイミン-1-イル)、オキソフタラジニル (1-オキソフタラジン-2-イル)、オキソジヒドロベンゾチアジニル (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-4-イル) 等の非芳香族複素環基等が挙げられる。複素環基は、好ましくは芳香族複素環基である。

一般式 (I) 中、 R^1 で示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に 1~5 個、好ましくは 1~3 個置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、「アシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」などが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、

なかでもフッ素および塩素が好ましい。

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における脂肪族炭化水素基としては、炭素数 1～15 の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

- 5 アルキル基の好適な例としては、炭素数 1～10 のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。
- 10

- アルケニル基の好適な例としては、炭素数 2～10 のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、
- 15 4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

- アルキニル基の好適な例としては炭素数 2～10 のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。
- 20

- 「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における置換基としては、例えば炭素数 3～10 のシクロアルキル基、炭素数 6～14 のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、アミノ基、炭素数 1～4 のアルキル基あるいは炭素数 2～8 のアシル基（例、アルカノイル基など）でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミジノ基、炭素数 2～8 のアシル基（例、アルカノイル基など）、
- 25

- カルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数7～9のアラルキルチオ基、炭素数6～14のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」における脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

- シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[4. 2. 1]ノニル、ビスクロ[4. 3. 1]デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

シクロアルカジェニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジェニル基、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

- 5 「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における芳香族炭化水素基の好適な例としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基(例、アリール基等)、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。
- 10 「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし5個含有する、単環式、2環式または3環式の芳香族複素環基などが挙げられる。

- 単環式芳香族複素環基の好適な例としては、フリル、チエニル、ピロリル、
- 15 オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル(1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、フラザニル、チアジアゾリル(1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル)、トリアゾリル(1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、
- 20 リリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

- 2環式または3環式の芳香族複素環基の好適な例としては、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、
- 25 プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボニル、 β -カルボニル、 γ -カルボニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、インドリジニル

ル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ
5 [4, 3-b] ピリダジニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における非芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する炭素数2ないし10の非芳香族複素環基などが挙げられる。非芳香族複素環基の好適な例とし
10 ては、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。

前記「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における置換基としては、例えば1
15 ～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2～6のアルケニル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリー
20 ル基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、炭素数7～9のアラルキル基、アミノ基、炭素
25 数1～4のアルキル基あるいは炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）、カルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、

カルボキシ基、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、
1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換さ
れていてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基、1～3 個のハロゲン原子（例、
フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 2～5 の
5 アルケニルオキシ基、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7～
9 のアラルキルオキシ基、炭素数 6～14 のアリールオキシ基（例、フェニ
ルオキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、1～3 個のハロゲン原子（例、
フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1～6 の
アルキルチオ基、炭素数 7～9 のアラルキルチオ基、炭素数 6～14 のアリ
10 ールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、スルホ基、シアノ基、
アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、
ヨウ素）などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1～3 個である。

「アシル基」としては、例えば炭素数 1～13 のアシル基、具体的にはホルミルの他、式：
15 $-COR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SOR^{11}$ または $-PO_3R^{11}R^{12}$ [式中、 R^{11} および R^{12} は、同一または異なって、置換されてい
てもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す] で
表される基などが挙げられる。

R^{11} または R^{12} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、
例えば前記 R^1 として例示したものが挙げられる。該炭化水素基は、好ましく
20 は炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 2
～8 のアルケニル基、炭素数 5～7 のシクロアルケニル基、炭素数 6～14
のアリール基である。

R^{11} または R^{12} で示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」とし
ては、例えば前記 R^1 における置換基として例示したものが挙げられる。該芳
25 香族複素環基は、好ましくはチエニル、フリル、ピリジルである。

R^{11} または R^{12} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置
換されていてもよい芳香族複素環基」における置換基は、好ましくは 1～3
個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されてい
てもよい C_{1-6} アルキル基、1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭

素、ヨウ素など)で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基である。置換基の数は、例えば1~3個である。

アシル基の好適な例としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、
5 イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプ
タノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボ
ニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、
2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノ
イルなどが挙げられる。

- 10 「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば炭素数1ないし10
のアルキル基、炭素数2ないし10のアルケニル基、炭素数3ないし10の
シクロアルキル基、炭素数3ないし10のシクロアルケニル基、炭素数6な
いし14のアリール基または炭素数1ないし13のアシル基等でモノまたは
ジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。これらの基としては、前記
15 R^1 における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。また、炭素数
1ないし13のアシル基は、好ましくは炭素数2ないし10のアルカノイル
基、炭素数7ないし13のアリールカルボニル基等である。

- 置換されたアミノ基の好適な例としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、
エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリ
20 ルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、
ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等が
挙げられる。

- 「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換さ
れていてもよい炭素数1~10のアルキル基、炭素数2~10のアルケニル
25 基、炭素数7~13のアラルキル基、炭素数1~13のアシル基および炭素
数6~14のアリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。
これらアルキル基、アルケニル基、アシル基またはアリールとしては、前記
 R^1 における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。また、アラル
キル基としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。

これら「炭素数1～10のアルキル基」、「炭素数2～10のアルケニル基」、「炭素数7～13のアラルキル基」、「炭素数1～13のアシル基」および「炭素数6～14のアリール基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、1～3個の
5 ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし2個である。

置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基
10 等が挙げられる。

アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、
15 ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシなどが挙げられる。

アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシなどが挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。
20

シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数5～7のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシなどが挙げられる。
25

アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルオキシ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルオキシ基、

さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)等が挙げられる。

アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基およびアリールオキシ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、1～3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられる。

置換されていてもよいチオール基としては、例えば炭素数1～10のアルキル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数7～13のアラルキル基、炭素数1～13のアシル基、炭素数6～14のアリール基、ヘテロアリール基などで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。これらアルキル基、シクロアルキル基、アシル基およびアリール基としては、前記 R^1 における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。また、アラルキル基としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。

ヘテロアリール基の好適な例としては、ピリジル(例、2-ピリジル、3-ピリジル)、イミダゾリル(例、2-イミダゾリル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)などが挙げられる。

置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ、シクロアルキルチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオなどが挙げられる。

アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニ

ルチオ等が挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

- 5 アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）等が挙げられる。

- 10 アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど）等が挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

- 15 ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、ピリジルチオ（例、2-ピリジルチオ、3-ピリジルチオ）、イミダゾリルチオ（例、2-イミダゾリルチオ）、トリアゾリルチオ（例、1, 2, 4-トリアゾール-5-イルチオ）等が挙げられる。

- 20 エステル化されていてもよいカルボキシル基において、エステル化されたカルボキシル基としては、例えば炭素数2～5のアルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、炭素数8～10のアラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニルなど）、1ないし2個の炭素数1～3のアルキル基で置換されていてもよい炭素数7～15のアリールオキシカルボニル基（例、フェノキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニルなど）等が挙げられる。

- 25 アミド化されていてもよいカルボキシル基において、アミド化されたカルボキシル基としては、式： $-\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$

（式中、 R^{13} および R^{14} は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、また R^{13} および R^{14} は隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい含窒素複素環を形

成していてもよい。)で表される基が挙げられる。

ここで、 R^{13} および R^{14} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。該炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基である。置換基の数は、例えば1~3個である。

10 R^{13} および R^{14} が隣接する窒素原子と共に形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば環構成原子として、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個さらに含有していてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」
15 は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。

該「置換されていてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」などにおける「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1~3個である。

20 R^1 における置換基の好適な例としては、

- 1) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、ヒドロキシ基およびアミノ基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数1ないし10(好ましくは1ないし4)のアルキル基(好ましくはメチル、エチルなど)；
- 25 2) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭

- 素、ヨウ素など)、ニトロ基、ヒドロキシ基およびアミノ基から選ばれる1
ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数3ないし10(好ましくは3
ないし7)のシクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシルなど);
- 3) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)
- 5 5で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハ
ロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよ
い炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭
素、ヨウ素など)、ニトロ基、ヒドロキシ基およびアミノ基から選ばれる1
ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数6ないし14のアリール基
- 10 (好ましくは、フェニル、ナフチルなど);
- 4) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)
で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハ
ロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよ
い炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭
- 15 素、ヨウ素など)、ニトロ基、ヒドロキシ基およびアミノ基から選ばれる1
ないし3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基(好ましくはフリル、
チエニル、ピリジル、ピラジニルなど); などである。R¹における置換基の
数は、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1または2個である。

一般式(I)中、R¹は、好ましくは置換されていてもよい環状基である。

20 該環状基としては、前記した環状炭化水素基および複素環基が挙げられる。
R¹は、さらに好ましくは置換されていてもよい複素環基(好ましくは芳香族
複素環基)である。

R¹の好適な具体例としては、

- 1) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)
- 25 25で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子(例、
フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、ヒドロキシ基およびアミノ
基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数1ないし1
0(好ましくは1ないし4)のアルキル基(好ましくはメチル、エチルなど);
- 2) 1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)

で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、ヒドロキシ基およびアミノ基から選ばれる1
5 ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数3ないし10（好ましくは3ないし7）のシクロアルキル基（好ましくはシクロヘキシルなど）；

3）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、ヒドロキシ基およびアミノ基から選ばれる1
10 ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数6ないし14のアリール基（好ましくは、フェニル、ナフチルなど）；および

4）1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、ヒドロキシ基およびアミノ基から選ばれる1
15 ないし3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなど）；から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい5～7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジルなど；さらに好ましくはオキサゾリルなど）が挙げられる。

なかでも、炭素数1ないし4のアルキル基（好ましくはメチル、エチルなど）、炭素数6ないし14のアリール基（好ましくは、フェニル、ナフチルなど）および芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなど）から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい5～7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジルなど；さらに好ま

しくはオキサゾリルなど)が好ましい。

一般式 (I) 中、XおよびYは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CR}^3(\text{OR}^4)-$ 、
5 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ または $-\text{NR}^6\text{CO}-$ (R^3 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^4 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^5 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 R^6 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を示す。

Xは、好ましくは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、
10 $\text{CR}^3(\text{OR}^4)-$ または $-\text{NR}^5-$ (R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同意義を示す)；さらに好ましくは結合手または $-\text{NR}^5-$ (R^5 は前記と同意義を示す)；特に好ましくは結合手である。

R^3 および R^5 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは、置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどである。該アルキル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、
15 例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1ないし4のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど)、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基、炭素数1ないし4のアシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどの炭素数1ないし4のアルカノイル基)などが挙げられる。

25 R^3 および R^5 は、好ましくは水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基である。

R^4 で示される水酸基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 C_{7-10} アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、

- C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロ基などで置換されていてもよい。
- 10 R^5 で示されるアミノ基の保護基としては、例えばホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3
- 15 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロ基などで置換されていてもよい。
- 20

R^6 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。なかでも、炭素数1ないし4のアルキル基が好ましい。 R^6 は、好ましくは水素原子である。

25

Yは好ましくは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CONR^6-$ または $-NR^6CO-$ (R^6 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) ; さらに好ましくは酸素原子または $-NR^6-$ (R^6 は前記と同意義を示す) ; 特に好ましくは酸素原子である。

一般式 (I) 中、Qで示される「炭素数1ないし20の2価の炭化水素基」としては、例えば「2価の非環式炭化水素基」、「2価の環式炭化水素基」、または1種以上の「2価の非環式炭化水素基」と1種以上の「2価の環式炭化水素基」とを組合わせることによって得られる2価基が挙げられる。

ここで、「2価の非環式炭化水素基」としては、例えば炭素数1ないし20のアルキレン、炭素数2ないし20のアルケニレン、炭素数2ないし20のアルキニレンなどが挙げられる。

「2価の環式炭化水素基」としては、炭素数5ないし20のシクロアルカン、炭素数5ないし20のシクロアルケンまたは炭素数6ないし18の芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）から任意の2個の水素原子を除いて得られる2価基などが挙げられる。具体例としては、1, 2-シクロペンチレン、1, 3-シクロペンチレン、1, 2-シクロヘキシレン、1, 3-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキシレン、1, 2-シクロヘプチレン、1, 3-シクロヘプチレン、1, 4-シクロヘプチレン、3-シクロヘキセン-1, 4-イレン、3-シクロヘキセン-1, 2-イレン、2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレン、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、1, 4-ナフチレン、1, 6-ナフチレン、2, 6-ナフチレン、2, 7-ナフチレン、1, 5-インデニレン、2, 5-インデニレンなどが挙げられる。

Qは、好ましくは炭素数1ないし6の2価の炭化水素基であり、なかでも
(1) C_{1-6} アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など）；

(2) C_{2-6} アルケニレン（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など）；

(3) C_{2-6} アルキニレン（例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-$ など）などが好ましい。

Qは、さらに好ましくは C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレンであり、なかでも、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH=CH-$ などが好ましい。Qは、特に好ましくは $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ などである。

- 5 一般式(I)中、環Aで示される「1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、縮合芳香族炭化水素環、5または6員芳香族複素環、縮合芳香族複素環などが挙げられる。

ここで、「縮合芳香族炭化水素環」としては、例えば炭素数9ないし14
10 の縮合芳香族炭化水素環などが挙げられる。具体的には、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなどが挙げられる。

「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5、
15 または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チア
ジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

「縮合芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄
20 原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む9ないし14員（好ましくは9または10員）の縮合芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-
b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェ
25 ナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミドなどが挙げられる。

「芳香環」は、好ましくはベンゼン環、炭素数9ないし14の縮合芳香族炭化水素環（好ましくはナフタレンなど）、5または6員芳香族複素環（好

ましくはピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾールなど) などである。

環Aで示される「1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環」における「置換基」としては、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基、および置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。これら置換基は、いずれもR¹における置換基として例示したものが用いられる。環Aにおける置換基は、好ましくは炭素数1ないし4のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1ないし4のアルコキシ基（好ましくはメトキシ）、炭素数7ないし10のアラルキルオキシ基、ハロゲン原子である。

環Aは、好ましくは炭素数1ないし4のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1ないし4のアルコキシ基（好ましくはメトキシ）およびハロゲン原子から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいベンゼン環または5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン）；さらに好ましくは炭素数1ないし4のアルコキシ基（好ましくはメトキシ）でそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環または5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン）である。

一般式(I)中、nは1ないし8の整数を示す。nは好ましくは1ないし3の整数であり、さらに好ましくは1である。

一般式(I)中、環Bで示される「含窒素5員複素環」としては、例えば環構成原子として、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個さらに含有していてもよい5員複素環が挙げられる。

「含窒素5員複素環」の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、1,3-オキサゾリジン、1,3-チアゾリジン、イソキサゾリジン、イソチアゾリジンなどの含窒素5員非芳香族複素環；ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾールなどの含窒素5員

芳香族複素環が挙げられる。

環Bで示される「含窒素5員複素環」は、好ましくは含窒素5員芳香族複素環であり、さらに好ましくはピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環などである。

- 5 環Bは、置換可能な位置に1ないし3個、好ましくは1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよい炭化水素基（好ましくは、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基）」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、「アシル基」、
10 「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」などが挙げられる。これら置換基は、いずれもR¹における置換基として例示したものが用いられる。

- 一般式(I)中、環Bは、式： $-Wa-(C=O)-R^a$ (Waは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を、R^aは $-OR^b$ (R^bは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^cR^d$ (R^cおよびR^dは同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、またR^cおよびR^dは結合して環を形成していてもよい)を示す)で示される置換基を有しない。
15
20

環Bにおける「置換基」は、好ましくは炭化水素基であり、さらに好ましくは炭素数1ないし10のアルキル基（好ましくは、メチルなど）、炭素数7ないし13のアラルキル基（例、ベンジルなど）、炭素数6ないし14のアリール基（好ましくはフェニル、ナフチルなど）などである。

- 25 また、環Bにおける「置換基」としては、単環式芳香族複素環基（好ましくは、フリル、チエニル）なども好ましい。

環Bは、好ましくは炭素数6ないし14のアリール基（好ましくはフェニル）および単環式芳香族複素環基（好ましくは、フリル、チエニル）から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい5員芳香族複素環（好まし

くはピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、さらに好ましくはピロール環、ピラゾール環)である。

5 一般式(I)中、Wで示される「炭素数1ないし20の2価の炭化水素基」としては、前記Qとして例示したものが挙げられる。Wは好ましくは C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレンであり、なかでも、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH=CH-$ などが好ましい。Wは、特に好ましくは $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ などである。

10 一般式(I)中、Vは、結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-NR^7CO-$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を示す。

R^7 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。なかでも、炭素数1ないし4のアルキル基が好ましい。 R^7 は、好ましくは水素原子である。

15 Vは好ましくは結合手である。

一般式(I)中、 R^2 は $-PO(OR^8)(OR^9)$ (R^8 および R^9 は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、
20 また R^8 および R^9 は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、 $-COR^{10}$ (R^{10} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である。

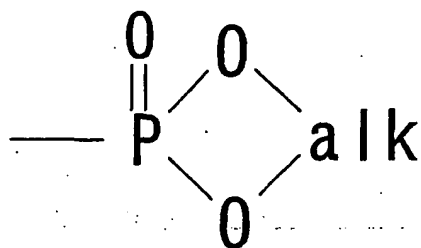
R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。

25 R^8 、 R^9 および R^{10} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは「炭素数1ないし4のアルキル基」などである。ここで、「炭素数1ないし4のアルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルなどが挙

げられ、なかでもメチル、エチルが好ましい。

- R^2 で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、前記 R^1 として例示したものが挙げられる。なかでも、炭素数1ないし4のアルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル）で置換されていてもよい5～7員の単環式芳香族複素環基（好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル；さらに好ましくはチアゾリル、オキサジアゾリル）などが好ましい。

R^8 および R^9 が結合して、隣接する酸素原子およびリン原子とともに形成する「置換されていてもよい環」としては、例えば式：



10

[式中、alkは置換されていてもよい炭素数1～10のアルキレン基を示す]

- alkで示される「置換されていてもよい炭素数1～10のアルキレン基」における「炭素数1～10のアルキレン基」としては、例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ などが挙げられる。

- 該「炭素数1～10のアルキレン基」は、置換可能な位置に1ないし3個、好ましくは1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）などが挙げられる。

- R^2 は、好ましくは $-\text{PO}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ （ R^8 および R^9 は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また R^8 および R^9 は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい）、 $-\text{COR}^{10}$ （ R^{10} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）または置換されていてもよい複素環基であり、さらに好ましくは $-\text{PO}$

(OR⁸) (OR⁹) (R⁸およびR⁹は前記と同意義を示す) または置換されていてもよい複素環基である。

R²は、特に好ましくは

- 1) $-PO(OR^8)(OR^9)$ [R⁸およびR⁹は同一または異なって水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル)] ;
- 2) 炭素数1ないし4のアルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル)で置換されていてもよい5~7員の単環式芳香族複素環基(好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル; さらに好ましくはチアゾリル、オキサジアゾリル)である。

一般式(I)中、Vが結合手であるとき、R²は $-(C=O)-R^e$ (R^eは $-OR^f$ (R^fは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^gR^h$ (R^eおよびR^hは同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、またR^eおよびR^hは結合して環を形成していてもよい)を示す)で示される置換基で置換された炭化水素基でない。

一般式(I)で表される化合物の好適な具体例としては、以下の化合物が挙げられる。

R¹が炭素数1ないし4のアルキル基(好ましくはメチル、エチルなど)、炭素数6ないし14のアリール基(好ましくは、フェニル、ナフチルなど)および芳香族複素環基(好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなど)から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい5~7員の単環式芳香族複素環基(好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジルなど; さらに好ましくはオキサゾリルなど) ;

Xが結合手 ;

QがC₁₋₆アルキレンまたはC₂₋₆アルケニレン(好ましくは-CH₂-, -(CH₂)₂-など) ;

Yが酸素原子 ;

5 環Aが炭素数1ないし4のアルコキシ基(好ましくはメトキシ)でそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環または5または6員芳香族複素環(好ましくはピリジン) ;

nが1ないし3の整数(好ましくは1) ;

10 環Bが炭素数6ないし14のアリール基(好ましくはフェニル)および単環式芳香族複素環基(好ましくは、フリル、チエニル)から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい5員芳香族複素環(好ましくはピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、さらに好ましくはピロール環、ピラゾール環) ;

WがC₁₋₆アルキレンまたはC₂₋₆アルケニレン(好ましくは-CH₂-, -(CH₂)₂-, -CH=CH-) ;

15 Vが結合手 ;

R²が

1) -PO(OR⁸)(OR⁹) [R⁸およびR⁹は同一または異なって水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル)] または

20 2) 炭素数1ないし4のアルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル)で置換されていてもよい5~7員の単環式芳香族複素環基(好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリジル;さらに好ましくはチアゾリル、オキサジアゾリル) ;
である化合物。

25

一般式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)と略記することがある)の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

5 有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

10 有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

15 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

20 化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチルー2-オキソ-1，3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テトラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）

25

の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など）；化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

また、化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

さらに、化合物（I）は、無水物であっても、水和物であってもよい。

化合物（I）またはその塩（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-

ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

- 5 滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

- 結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、
10 トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

- 崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、
15 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

- 20 溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 25 懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセ

ルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

- 等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

- 10 防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 15 着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ペングラなど）などが挙げられる。

- 20 甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

- 前記医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、
25 散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤、点眼剤、経肺剤（吸入剤）等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

また、これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セ

ルコースなどのセルコース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーL D〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルコースなどのセルコース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルコース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

本発明化合物は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体機能調節活性を有する。

ここでいう機能調節活性は、アゴニスト活性およびアンタゴニスト活性両方を意味する。

また、レチノイド関連受容体とは、核内レセプターに含まれ、脂溶性ビタミンなどのシグナル分子をリガンドとするDNA結合性の転写因子であり、
5 これらは単量体型受容体、ホモ二量体型受容体およびヘテロ二量体型受容体のいずれであってもよい。

ここで、単量体型受容体としては、例えばレチノイドO受容体（以下、RORと略記することがある） α (GenBank Accession No. L14611)、ROR
 β (GenBank Accession No. L14160)、ROR γ (GenBank Accession No.
10 U16997) ; R e v - e r b α (GenBank Accession No. M24898)、R e v - e r b β (GenBank Accession No. L31785) ; E R R α (GenBank Accession No. X51416)、E R R β (GenBank Accession No. X51417) ; F t z - F I α (GenBank Accession No. S65876)、F t z - F I β (GenBank Accession No. M81385) ; T I x (GenBank Accession No. S77482) ; G C N F (GenBank
15 Accession No. U14666) などが挙げられる。

ホモ二量体型受容体としては、例えばレチノイドX受容体（以下、RXRと略記することがある） α (GenBank Accession No. X52773)、RXR β (GenBank Accession No. M84820)、RXR γ (GenBank Accession No. U38480) ; C O U P α (GenBank Accession No. X12795)、C O U P β (GenBank Accession
20 No. M64497)、C O U P γ (GenBank Accession No. X12794) ; T R 2 α (GenBank Accession No. M29960)、T R 2 β (GenBank Accession No. L27586) ; またはH N F 4 α (GenBank Accession No. X76930)、H N F 4 γ (GenBank Accession No. Z49826) などが形成するホモ二量体が挙げられる。

ヘテロ二量体型受容体としては、例えば上記したレチノイドX受容体 (R
25 X R α 、R X R β または R X R γ) と、レチノイドA受容体（以下、R A R と略記することがある） α (GenBank Accession No. X06614)、R A R β (GenBank Accession No. Y00291)、R A R γ (GenBank Accession No. M24857) ; 甲状腺ホルモン受容体（以下、T R と略記することがある） α (GenBank Accession No. M24748)、T R β (GenBank Accession No. M26747) ; ビタミンD受容

体 (VDR) (GenBank Accession No. J03258) ; ペルオキシソーム増殖剤
応答性受容体 (以下、PPAR と略記することがある) α (GenBank Accession
No. L02932) 、PPAR β (PPAR δ) (GenBank Accession No. U10375) 、
PPAR γ (GenBank Accession No. L40904) ; LXR α (GenBank Accession
5 No. U22662) 、LXR β (GenBank Accession No. U14534) ; FXR (GenBank
Accession No. U18374) ; MB 6 7 (GenBank Accession No. L29263) ; O
NR (GenBank Accession No. X75163) ; および NUR α (GenBank Accession
No. L13740) 、NUR β (GenBank Accession No. X75918) 、NUR γ (GenBank
Accession No. U12767) から選ばれる 1 種の受容体とが形成するヘテロ二量
10 体が挙げられる。

本発明化合物は、上記したレチノイド関連受容体の中でも、とりわけレチ
ノイド X 受容体 (RXR α 、RXR β 、RXR γ) およびペルオキシソーム
増殖剤応答性受容体 (PPAR α 、PPAR β (PPAR δ) 、PPAR γ)
に対して優れたリガンド活性を有し、これら受容体に対するアゴニスト、部
15 分アゴニスト (パーシャルアゴニスト) 、アンタゴニストまたは部分アンタ
ゴニスト (パーシャルアンタゴニスト) として有用である。

さらに、本発明化合物は、レチノイド X 受容体とペルオキシソーム増殖剤
応答性受容体とが形成するヘテロ二量体型受容体 (例、RXR α と PPAR
 δ とが形成するヘテロ二量体型受容体、RXR α と PPAR γ とが形成する
20 ヘテロ二量体型受容体など) におけるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体
に対して優れたリガンド活性を有する。

よって、本発明のレチノイド関連受容体リガンドは、ペルオキシソーム増
殖剤応答性受容体リガンドまたはレチノイド X 受容体リガンドとして好適に
用いられる。

25 さらに、本発明化合物は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ (PPAR γ) に対する優れたアンタゴニスト活性を有するため、体重増加作用を
有しない。また、本発明化合物は、その PPAR γ アンタゴニスト活性に基
づき、脂肪前駆細胞の脂肪細胞への分化を抑制し、インスリン抵抗性を改善
することにより、血糖低下作用を発揮することができる。

本発明化合物は、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全〔IGT (Impaired Glucose Tolerance)〕の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

10 この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126mg/dl 以上、 75g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200mg/dl 以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200mg/dl 以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、
15 「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110mg/dl 未満または 75g 経口ブドウ糖負荷試験（ 75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140mg/dl 未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126mg/dl 以上であり、かつ、 75g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 200mg/dl 以上を示す状態である。

25 また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 126mg/dl 未満であり、かつ、 75g 経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 140mg/dl 以上 200mg/dl 未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が 110mg

／d l 以上 126 mg／d l 未満の状態を I F G (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHO の報告によれば、該 I F G (Impaired Fasting Glucose) のうち、75 g 経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が 140 mg／d l 未満である状態を I F G (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、I F G (Impaired Fasting Glucose) および I F G (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、I F G (Impaired Fasting Glucose) または I F G (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

本発明化合物は、例えば糖尿病性合併症 [例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症 (例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等]、肥満、骨粗鬆症、悪液質 (例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質)、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患 (例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害 (例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍 (例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患 (例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎 (非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、痔炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等)、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、総コレステロール低下作用を有し、血漿抗動脈硬化指数

[(HDLコレステロール/総コレステロール) ×100] を上昇させるため、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤としても用いることができる。

5 また、本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。

さらに、本発明化合物は、食欲を調整（亢進または抑制）するため、例えば痩身、虚食症の治療剤（痩身または虚食症の投与対象における体重増加）または肥満の治療剤として用いることもできる。

10 本発明化合物は、TNF- α 抑制効果（生体組織におけるTNF- α 産生量の低下効果およびTNF- α 活性低下効果）を有し、TNF- α が関与する炎症性疾患の予防・治療薬としても用いられる。このような炎症性疾患としては、例えば糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害など）、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、
15 胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）などが挙げられる。

本発明化合物は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進が関わる疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進
20 が関わる疾患疾患としては、例えばウイルス疾患（例、エイズ、劇症肝炎など）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性など）、脊髄異形成疾患（例、再生不良性貧血など）、虚血性疾患（例、心筋梗塞、脳卒中など）、肝疾患（例、アルコール性肝炎、B型肝炎、C型肝炎など）、関節疾患（例、変形性関節症
25 など）、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。

本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、

高アンドロゲン血症の予防・治療などにも用いられる。

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞などの心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

5 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.005ないし50mg/kg体重、好ましくは0.01ないし2mg/kg体重であり、さらに好ましくは0.025ないし0.5mg/kg体重であり、この量を1日1回ないし3回投与するのが望ましい。

10

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、悪液質改善薬剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、
15 これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。

該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

25 なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、M

CC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミ
5 585、ONO-5816、LM-4156、BM-13-1258、MBX-102、GW-1536等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリ
ボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ピグアナイド
剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌
促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリ
10 クラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピ
ラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レバグリニド、
ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等〕、
ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT
-100、NVP-DPP-728、LAF237等）、 β 3アゴニスト（例、
15 CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-
226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140
等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホス
ファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲン
ホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴ
20 ン拮抗剤等）、SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、
T-1095等）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレ
スタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナル
レスタット、フィダレスタット（SNK-860）、CT-112等）、神
25 経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、神経栄養因子産生・分
泌促進剤〔例、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分
泌促進剤（例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イ
ミダゾリル)-5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾー
ルなど〕、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、

ALT 946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム
プロマイド (ALT 766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬 (例、
チオクト酸等)、脳血管拡張剤 (例、チアプリド、メキシレチン等) が挙げ
られる。

- 5 高脂血症治療剤としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬 (例、プ
ラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバ
スタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522
またはそれらの塩 (例、ナトリウム塩等) など)、フィブラート系化合物 (例、
ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラー
10 ト、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィ
ブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピ
リフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート
など)、スクアレン合成酵素阻害剤 (例、WO 97/10224に記載の化
合物、例えばN-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-
15 クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-
ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など)、ACA
T阻害剤 (例、アバシマイブ (Avasimibe)、エフルシマイブ (Eflucimibe)
など)、陰イオン交換樹脂 (例、コレステラミンなど)、プロブコール、ニ
コチン酸系薬剤 (例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)な
20 ど)、イコサペント酸エチル、植物ステロール (例、ソイステロール(soysterol)、
ガンマオリザノール(γ -oryzanol)など) などが挙げられる。

- 降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (例、カプトプリル、
エナラプリル、デラプリル等)、アンジオテンシン II 拮抗剤 (例、カンデサ
ルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テル
25 ミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)、カルシウム拮抗剤 (例、
マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等)、
カリウムチャンネル開口薬 (例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、
NIP-121 など)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬 (例、デキスフェンフルラミン、

フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、腓リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 $\beta 3$ アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げら

れ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(monteplase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。

悪液質改善薬剤としては、例えばシクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer)、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体などが挙げられる。

さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬（例、Y-128、VX-853、prosaptide等）、抗うつ薬（例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン等）、抗てんかん薬（例、ラモトリジン等）、抗不整脈薬（例、メキシレチン等）、アセチルコリン受容体リガンド（例、ABT-594等）、エンドセリン受容体拮抗薬（例、ABT-627等）、モノアミン取り込み阻害薬（例、

トラマドル等)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ等)、GABA 受容体作動薬(例、
ギャバペンチン等)、 $\alpha 2$ 受容体作動薬(例、クロニジン等)、局所鎮痛薬
(例、カプサイシン等)、プロテインキナーゼ C 阻害薬(例、LY-333531 等)、
抗不安薬(例、ベンゾジアゼピン等)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、
5 (クエン酸) シルデナフィル等)、ドーパミン作動薬(例、アポモルフィン
等)、骨粗鬆症治療剤(例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エ
ルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミド
ロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二
ナトリウム等)、抗痴呆剤(例、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、
10 ガランタミン等)、尿失禁・頻尿治療剤(例、塩酸フラボキサート、塩酸オ
キシブチニン、塩酸プロピペリン) 等)、ミダゾラム、ケトコナゾール等も
挙げられる。

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -
グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましく
15 はスルホニルウレア剤) などである。

上記併用薬剤は、2 種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2 種
以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば以下の
ものが挙げられる。

- 1) インスリン抵抗性改善剤およびインスリン製剤;
- 20 2) インスリン抵抗性改善剤およびインスリン分泌促進剤;
- 3) インスリン抵抗性改善剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 4) インスリン抵抗性改善剤およびビグアナイド剤;
- 5) インスリン製剤およびビグアナイド剤;
- 6) インスリン製剤およびインスリン分泌促進剤;
- 7) インスリン製剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 25 8) インスリン分泌促進剤および α -グルコシダーゼ阻害剤;
- 9) インスリン分泌促進剤およびビグアナイド剤;
- 10) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびビグアナイド剤;
- 11) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびインスリン分泌促進

剤；

1 2) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；

5 1 3) インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびピグアナイド剤；

1 4) インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；および

1 5) インスリン抵抗性改善剤、ピグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤。

10

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考慮して安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびピグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

15

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

20

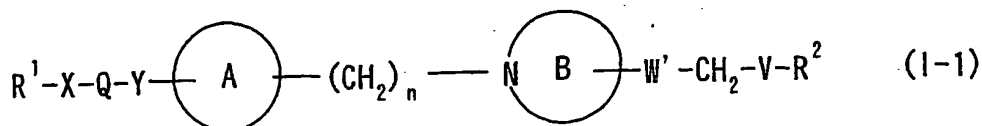
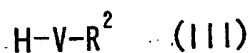
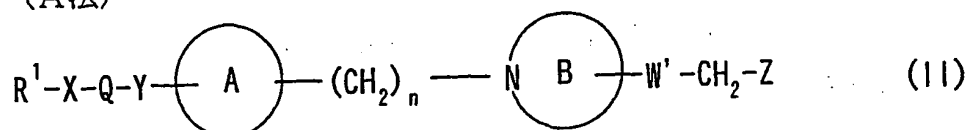
化合物(I)は、自体公知の方法、例えば以下に示すA法～C法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、前記化合物(I)の塩として例示したものが用いられる。

一般式(I)中、Wが $-W'-CH_2-$ (W'は結合手または炭素数1ないし19の2価の炭化水素残基を示す)である化合物(I-1)は、例えば以下のA法によって製造される。

25

ここで、W'で示される「炭素数1ないし19の2価の炭化水素残基」としては、前記Wとして例示した「炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基」のうち、炭素数1ないし19のものが挙げられる。

(A法)



[式中、Zは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Zで示される脱離基としては、例えばヒドロキシ基、ハロゲン原子、 $-OSO_2R^{14}$ (R^{14} は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基、炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数7～14のアラルキル基を示す) などが挙げられる。

ここで、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

R^{14} で示される「炭素数1～4のアルキル基」、「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」および「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数7～14のアラルキル基」における炭素数1～4のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルが挙げられ、なかでもメチルが好ましい。

R^{14} で示される「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」における炭素数6～10のアリール基としては、フェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

R^{14} で示される「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数7～14のアラルキル基」における炭素数7～14のアラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルが挙げられ、なかでもベンジル

が好ましい。

本法では、化合物 (II) と化合物 (III) とを反応させて、化合物 (I-I) を製造する。

5 化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) に対して、好ましくは約 1 ～約 3 モル当量である。

Z がヒドロキシ基である場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス (Synthesis) 1 頁 (1981 年) に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

10 有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペリジンなどが挙げられる。

15 有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物 (II) に対し、好ましくは約 1 ～約 5 モル当量である。

20 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -50 ～約 150℃、好ましくは約 -10 ～約 100℃である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～約 20 時間である。

25 Z がハロゲン原子または $-\text{OSO}_2\text{R}^{14}$ (R^{14} は前記と同意義を示す) である場合、本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、

N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

- 5 これら塩基の使用量は、化合物 (II) に対し、好ましくは約 1～約 5 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 10 反応温度は、通常、約 -50～約 150℃、好ましくは約 -10～約 100℃である。

- 15 反応時間は、通常、約 0.5～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 20 上記 A 法で原料化合物として用いられる化合物 (II) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。例えば、一般式 (II) 中、W' が結合手で、Z がヒドロキシ基である化合物 (II-1) は、WO 01/38325 等に記載の方法、あるいはそれに準ずる方法によって製造することができる。

また、化合物 (III) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

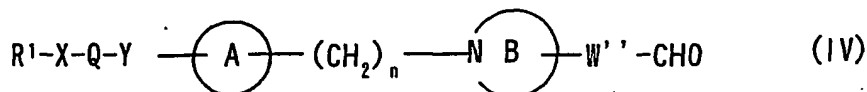
25

一般式 (I) 中、V が結合手、W が $-W' - CH=CH-$ (W' は結合手または炭素数 1 ないし 18 の 2 価の炭化水素残基を示す)、R' が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である化合物 (I-2)；および一般式 (I) 中、V が結合手、W が $-W' - CH_2-$

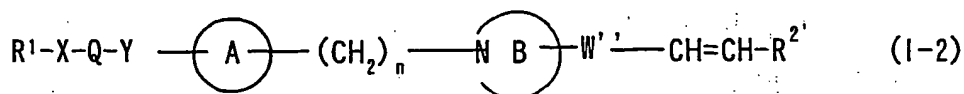
CH₂- (W' ' は前記と同意義を示す)、R²が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である化合物 (I-3) は、以下のB法によっても製造される。

- ここで、W' ' で示される「炭素数1ないし18の2価の炭化水素残基」
 5 としては、前記Wとして例示した「炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基」のうち、炭素数1ないし18のものが挙げられる。

(B法)



工程 1



工程 2



- [式中、R^{2'} は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

R^{2'} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、前記R²として例示したものが挙げられる。

(工程 1)

- 本工程では、化合物 (IV) とホスホニウム塩との反応により化合物 (I-2) を製造する。

化合物 (IV) とホスホニウム塩との反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

ホスホニウム塩としては、例えば式： $R^{2'}CH_2P(C_6H_5)_3Za$

[式中、 $R^{2'}$ は前記と同意義を、 Za はハロゲン原子を示す] で表される化合物が挙げられる。ここで、 Za で示されるハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。該ホスホニウム塩は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

ホスホニウム塩の使用量は、化合物 (IV) に対し、通常約 1～約 5 モル当量、好ましくは約 1～約 3 モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、 N, N -ジメチルアニリン等のアミン類；水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物；ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウム t -ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物 (IV) に対して、好ましくは約 1～約 5 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類； N, N -ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常約 -50°C ～約 150°C 、好ましくは約 -10°C ～約 100°C である。

反応時間は、例えば約 0.5～約 30 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物 (I-2) を単離せずに、化合物 (I-2) を含む反応混合物をそ

のまま、次の工程2の原料として用いてもよい。

(工程2)

本工程では、化合物(I-2)を還元反応に付すことにより、化合物(I-3)を製造する。

- 5 本反応は、常法に従い、水素雰囲気下あるいはギ酸などの水素源、および、金属触媒の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

金属触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒、酸化白金、ランーニッケル、ウィルキンソン触媒などの遷移金属触媒などが挙げられる。

- 10 これら遷移金属触媒の使用量は、化合物(I-2)に対し、好ましくは約0.01～約10モル当量である。

- 15 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

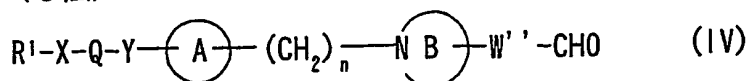
反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

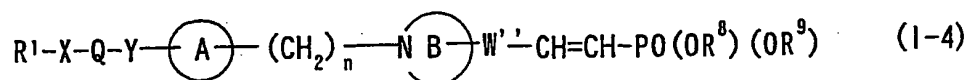
- 20 このようにして得られる化合物(I-3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 25 一般式(I)中、Vが結合手、Wが $-W' - CH=CH-$ (W' は前記と同意義を示す)、 R^2 が $-PO(OR^8)(OR^9)$ (R^8 および R^9 は前記と同意義を示す)である化合物(I-4)；および一般式(I)中、Vが結合手、Wが $-W' - CH_2-CH_2-$ (W' は前記と同意義を示す)、 R^2 が $-PO(OR^8)(OR^9)$ (R^8 および R^9 は前記と同意義を示す)である化合物(I-5)は、以下のC法によっても製造される。

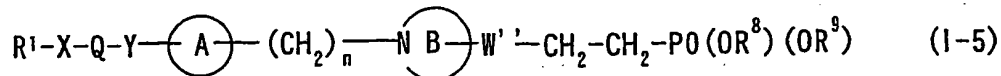
(C法)



工程 1



工程 2



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

(工程 1)

- 5 本工程では、化合物 (IV) と有機リン試薬とを反応させることにより、化合物 (I-4) を製造する。

本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

- 10 有機リン試薬としては、例えばメチレンジホスホン酸テトラメチル、メチレンジホスホン酸テトラエチル、メチレンジホスホン酸テトライソプロピルなどが挙げられる。

有機リン試薬の使用量は、化合物 (IV) に対し、好ましくは約 1 ～ 約 10 モル当量である。

- 15 塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、

N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

- 5 これら塩基の使用量は、化合物（IV）に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

- 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。
- 10

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

- 15 反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物（I-4）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- また、化合物（I-4）を単離せずに、化合物（I-4）を含む反応混合物をそのまま、次の工程2の原料として用いてもよい。
- 20

（工程2）

本工程では、化合物（I-4）を還元反応に付すことにより、化合物（I-5）を製造する。

本反応は、例えば前記B法における工程2と同様に行われる。

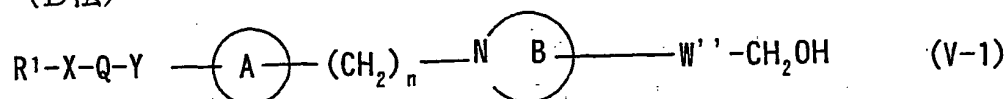
- 25 このようにして得られる化合物（I-5）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記B法およびC法で原料化合物として用いられる化合物（IV）は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

例えば、一般式 (IV) において、W' ' が結合手である化合物 (IV-1) は、
WO 01/38325 に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法によって
製造することができる。

また、一般式 (IV) において、W' ' が炭素数 1 ないし 18 の 2 価の炭化
5 水素残基である化合物 (IV-2) は、例えば、以下に示す D 法にしたがって製
造することができる。

(D 法)



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

10 本法では、化合物 (V-1) を酸化反応に付すことにより、化合物 (IV-2) を
製造する。

本反応は、常法に従い、酸化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒
中で行われる。

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、
15 ニクロム酸ピリジニウム、酸化ルテニウムなどの金属酸化剤などが挙げられ
る。

酸化剤の使用量は、化合物 (V-1) に対し、好ましくは約 1 ～ 約 10 モル当
量である。

20 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キ
シレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチ
ルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲ
ン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して
用いてもよい。

反応温度は、通常、約 -50°C ～約 150°C 、好ましくは約 -10°C ～約 100°C である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

また、化合物(IV-2)は、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン
5 化炭化水素類とジメチルスルホキシドとの混合溶媒中、またはジメチルスル
ホキシド中、化合物(V-1)に、三酸化硫黄ピリジン錯体またはオキサリルクロ
リドなどの反応試剤、およびトリエチルアミン、N-メチルモルホリンな
どの有機塩基を反応させることによって製造することができる。

反応試剤の使用量は、化合物(V-1)に対し、好ましくは約1～約10モル
10 当量である。

有機塩基の使用量は、化合物(V-1)に対し、好ましくは約1～約10モル
当量である。

反応温度は、通常、約 -50°C ～約 150°C 、好ましくは約 -10°C ～約 100°C である。

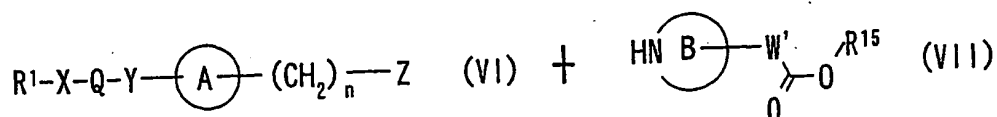
15 反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(IV-2)は、公知の分離精製手段、例えば
濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど
により単離精製することができる。

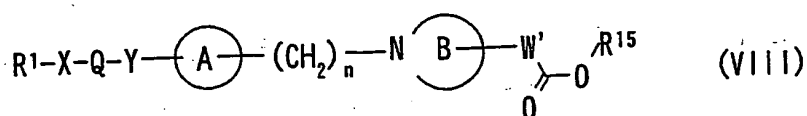
上記D法で原料化合物として用いられる化合物(V-1)は、自体公知の方法
20 にしたがって製造することができる。例えば、W' 'が結合手である化合物
(V-1)は、WO 01/38325に記載の方法、あるいはこれに準ずる方
法によって製造することができる。

なお、前記A法で原料として用いられる化合物(II)のうち、Zがヒドロ
25 キシ基である化合物(II-2)、およびZがハロゲン原子または $-\text{OSO}_2\text{R}^1$
(R^1 は前記と同意義を示す)である化合物(II-3)は、例えば、以下に示
すE法にしたがって製造することができる。

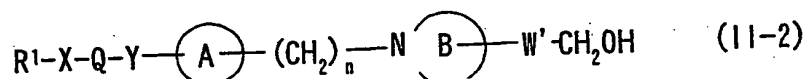
(E法)



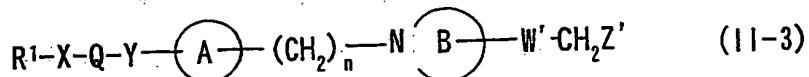
工程 1



工程 2



工程 3



[式中、Z' はハロゲン原子または $-OSO_2R^{14}$ (R^{14} は前記と同意義を示す) を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

(工程 1)

- 5 本工程では、化合物 (VI) と化合物 (VII) とを反応させて、化合物 (VIII) を製造する。

本反応は、例えば前記 A 法と同様に行われる。

このようにして得られる化合物 (VIII) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど

- 10 により単離精製することができる。

また、化合物 (VIII) を単離せずに、化合物 (VIII) を含む反応混合物をそのまま、次の工程 2 の原料として用いてもよい。

化合物 (VI) および化合物 (VII) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

化合物(VI)は、例えばEP-A 710659、EP-A 629624 (特開平7-53555)、WO 98/03505等に記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

化合物(VII)は、例えばジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、24巻、1669頁(1987年)；ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、62巻、2649頁(1997年)；バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、6巻、1047頁(1996年)等に記載の方法、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

(工程2)

本工程では、化合物(VIII)を還元反応に付すことにより、化合物(II-2)を製造する。

本反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(VIII)に対し、好ましくは約0.5～約10モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物 (II-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、化合物 (II-2) を単離せずに、化合物 (II-2) を含む反応混合物をそのまま、次の工程 3 の原料として用いてもよい。

(工程 3)

本工程では、化合物 (II-2) とハロゲン化剤あるいはスルホニル化剤とを反応させて、化合物 (II-3) を製造する。

ハロゲン化剤としては、例えば塩酸、塩化チオニル、三臭化リン等が用いられ、この場合、Z' がハロゲン原子 (例えば塩素、臭素) である化合物 (II-3) が得られる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (II-2) に対して、通常約 1 ～ 約 10 モル当量である。

本反応は、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類等の溶媒中、約 -20 ～ 約 100℃ で約 0.5 ～ 約 24 時間かけて行われる。また、過剰のハロゲン化剤を溶媒として用いてもよい。

スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化 p-トルエンスルホニル等が用いられ、この場合、Z' が $\text{OSO}_2\text{R}^{14}$ (R^{14} は前記と同意義を示す) (例えばメタンスルホニルオキシ、塩化 p-トルエンスルホニルオキシ) である化合物 (II-3) が得られる。

スルホニル化剤の使用量は、化合物 (II-2) に対して、通常約 1 ～ 約 10 モル当量である。

本反応は、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類等の溶媒中、塩基の存在下に約 -20 ～ 約 100℃ で、約 0.5 ～ 約 24 時間かけて行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩等が挙げられる。

5 塩基の使用量は、化合物(II-2)に対して、通常約1～約10モル当量である。

このようにして得られる化合物(II-3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

10 前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、水酸基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記R⁵として例示したものが挙げられる。

15 カルボキシル基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、C₇₋₁₁アラルキル（例、ベンジルなど）、フェニル、トリチル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、C₂₋₆アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

20

水酸基の保護基としては、前記R⁴として例示したものが挙げられる。

25 カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタールなど）などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups

in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する
5 方法、還元法などが用いられる。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含む
10 有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、
15 光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マン
20 デル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

25 ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、

アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB (ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

5 3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。

10 例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA [α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、(-)-メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボン酸基を有する場合、
15 該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

20 以下に、試験例、参考例、実施例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す。また、室温とは、1~30℃の温度を示す。

試験例中、化合物Aとは、5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]ベンジル]-2, 4-チアゾリジンジオン
25 を、 $[^3\text{H}]$ -化合物Aとは、 ^3H で標識された化合物Aをそれぞれ示す。該化合物Aは、PPAR γ に結合し、PPAR γ を活性化する化合物である。

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

[配列番号: 1]

参考例 1 a で用いられるプライマー XRA-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕

参考例 1 a で用いられるプライマー XRA-L の塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕

5 参考例 2 a で用いられる PPRE-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

参考例 2 a で用いられる PPRE-L の塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

参考例 2 a で用いられるプライマー TK-U の塩基配列を示す。

10 〔配列番号：6〕

参考例 2 a で用いられるプライマー TK-L の塩基配列を示す。

〔配列番号：7〕

参考例 3 a で用いられるプライマー PAG-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕

15 参考例 3 a で用いられるプライマー PAG-L の塩基配列を示す。

実施例

試験例 1 ヒト PPAR γ 1 結合活性測定

20 参考例 1 で調製した 1.5 μ g/ml の全長 hPPAR γ 1 を含む細胞抽出液、20nM [3H] - 化合物 A (16Ci/nmol) (アマシャムファルマシア) 及び被験化合物を TEGM buffer 中、4℃で 16 時間反応させた。反応液に、140 μ l のデキストラン(アマシャムファルマシア)とゼラチン(シグマ)でコートした活性炭(シグマ)を添加し、4℃で 10 分放置後、910xg で 10 分間、遠心分離した。遠心分離後、30 μ l の上清の放射活性を Topcount (Packard) で測定した。

25 被験化合物の結合阻害活性は、20nM [3H] - 化合物 A のみ添加した測定値を 100%、20nM [3H] - 化合物 A と 100 μ M 化合物 A を同時に添加した測定値を 0% とした百分率で算出した。さらに、化合物濃度と百分率の値を PRISM3.0 (グラフパッド社)を用いて解析することにより、被験化合物の IC₅₀ 値を算出した。結果を [表 1] に示す。

[表 1]

	被検化合物 (実施例番号)	I C ₅₀ (μ M)
5	1	0.034

このように、本発明化合物は、優れた PPAR γ 結合活性を有する。

試験例 2 ヒト PPAR γ アントゴニストアッセイによる化合物評価

参考例 2 でトランスフェクションした細胞を回収し、0.1%の BSA(脂肪酸不含)(和光純薬)を含む DMEM 培地(日研生物医学研究所)に懸濁後、96well white plate(コーニング社)の各ウェルへ 8.8×10^3 個の細胞を 60μ l ずつ播種した。続いて、各ウェルへ、被検化合物 20μ l 及び終濃度 10nM の化合物 A (刺激剤として使用) 20μ l を添加し、37℃ 5% CO₂ 条件下で 48 時間培養した。96well white plate(コーニング社)より培地を除去後、ピッカジーン LT7.5(和光純薬)を 40μ l 添加し、攪拌後、1420 ARVO Multilabel Counter (Wallac 社)を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

10nM 化合物 A のルシフェラーゼ活性を 100%、化合物 A 無添加の場合のルシフェラーゼ活性を 0% とした百分率で算出し、化合物濃度と百分率の値を PRISM3.0(グラフパッド社)を用いて解析することにより、被検化合物の I C₅₀ 値を算出した。結果を[表 2]に示す。

[表 2]

	被検化合物 (実施例番号)	I C ₅₀ (μ M)
25	1	0.15

このように、本発明化合物は、優れた PPAR γ -RXR α ヘテロ二量体アントゴニスト活性を有する。

参考例 1 a (ヒト RXR α 遺伝子のクローニング)

ヒト RXR α 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA(東洋紡製、商品名:

QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、マンゲルスドルフ・ディー・ジェイ (Mangelsdorf, D. J.) らが報告 [ネイチャー (Nature)、1990年、345 (6272) 巻、224-229頁] しているRXR α 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

5 XRA-U: 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3' (配列番号: 1)

XRA-L: 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3' (配列番号: 2)

を用いたPCR法により行った。

10 PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP溶液 3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト腎臓 cDNA (1 ng/ml) を 1 μ l、10×LA PCR Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP溶液 1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 24.5 μ l を混合して上層混液とした。

15 上記した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

25 得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、RXR α 遺伝子を含む1.4 kb のDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hRXR α を得た。

参考例2a (レポータープラスミドの作製)

アシル CoA オキシダーゼのPPAR応答性エレメント (PPRE) を含むDNA断片は、以下の5'末端リン酸化合成DNAを用いて作製した。

PPRE-U: 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCTGGGAG-3' (配列番号: 3)

PPRE-L : 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCCTGGTCCCCTG-3' (配列番号 : 4)

まず、PPRE-U、PPRE-Lをアニーリングした後、プラスミド pBlueScript SK+の SalI 部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、PPREが4個タンデムに連結したプラスミド pBSS-PPRE 4を選択した。

HSV チミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター (Thymidine kinase minimum promoter) (TKプロモーター) 領域のクローニングは、pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を鋳型とし、ルッコウ・ビー (Luckow, B) らが報告 [ヌクレイック・アシッズ・リサーチ (Nucleic Acids Res.) 1987年、15 (13) 巻、5490 頁] しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase) 遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

TK-U : 5'-CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTCATTG-3' (配列番号 : 5)

TK-L : 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3' (配列番号 : 6)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP溶液 3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ lを混合して下層混液とした。また、鋳型として pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を 1 μ l、10×LA PCR Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP溶液 1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 24.5 μ lを混合して上層混液とした。

上記した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、TKプロモ-

ターを含む140 b のDNA断片をゲルから回収した後、p T7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入した。このプラスミドから制限酵素 BglII と NcoI で切断することにより得たTKプロモーターを含む断片をプラスミド p GL 3-Basic vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] のBglII-NcoI 断片と
5 連結してプラスミド p GL 3-TKを作製した。

得られたプラスミド p GL 3-TKのNheI-XhoI 断片4.9 kb とプラスミド p BSS-PPRE 4のNheI-XhoI 断片200 b を連結することにより、プラスミド p GL 3-4ERPP-TKを作製した。

このプラスミド p GL 3-4ERPP-TKを BamHI (宝酒造製) で切断
10 した後、T4DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化してDNA断片を得た。

一方、p GFP-C1 (東洋紡製) を Bsu 36 I (NEB) で切断した後、T4DNAポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化し、1.6 kb のDNA断片を得た。

15 両DNA断片を連結することにより、レポータープラスミド p GL 3-4ERPP-TK-neo を構築した。

参考例3a (ヒトPPAR γ 遺伝子のクローニング)

ヒトPPAR γ 遺伝子のクローニングは、心臓 cDNA (東洋紡製、商品名: QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、グリーン (Greene) らが報告 [ジーン・
20 エクスプレッション (Gene Expr.)、1995年、4 (4-5) 巻、281-299頁] しているPPAR γ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PAG-U: 5'-GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG-3' (配列番号: 7)

25 PAG-L: 5'-GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC-3' (配列番号: 8)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2 μ l、

2.5 mM dNTP 溶液 3 μ l、12.5 μ M プライマー 溶液 各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/ml) を 1 μ l、10 \times LA PCR Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、
5 滅菌蒸留水 24.5 μ l を混合して上層混液とした。

上記した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70 $^{\circ}$ C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95 $^{\circ}$ C で 2 分間処理した。さらに、95 $^{\circ}$ C で
10 15 秒間、68 $^{\circ}$ C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72 $^{\circ}$ C で 8 分間処理した。

得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、PPAR γ 遺伝子を含む 1.4 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hPPAR γ を得た。

15

参考例 1 COS-1 細胞によるヒト PPAR γ 1 タンパク質の調製

150cm² tissue culture flask (コーニング社) に COS-1 細胞を 5 \times 10⁶ 個播種し、37 $^{\circ}$ C 5% CO₂ 条件下で 24 時間培養した。トランスフェクションはリポフェクトアミン (GIBCO BRL) を用いて行った。すなわち、125 μ l のリポフェクトアミン、100 μ l の PLUS Reagent、15 μ g の hPPAR γ 発現プラスミド (参考例 3a で得られたプラスミド pTBT-hPPAR γ) を opti-MEM (GIBCO BRL) に混合してトランスフェクション混合液を作製した。COS-1 細胞に 25ml のトランスフェクション混合液を添加し、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下で 3 時間培養した。次いで、活性炭 (シグマ) で処理した 10% FCS を含む DMEM 培地 (日研生物医学研究所) を 25ml 添加し、さらに、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下で培養した。
25 24 時間後、活性炭で処理した 5% FCS を含む DMEM 培地 (日研生物医学研究所) 50ml で置換し、さらに、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下で培養した。48 時間後、トランスフェクションした細胞を回収し、TEG buffer (10 mM Tris-HCl (pH 7.2), 50 mM EDTA, 10% glycerol) で洗浄した。細胞は 1 ml TEGM buffer (10 mM

Tris-HCl (pH 7.2), 1 mM EDTA, 10% glycerol, 7 μ l/100ml β -mercaptoethanol, 10 mM Na molybdate, 1 mM dithiothreitol, 2 tablets/100ml Protease inhibitor Cocktail tablets (Boehringer Mannheim))に懸濁し、細胞溶解のために、液体窒素で凍結し、氷上で融解した。細胞の細片を取り除くため、
5 抽出液は 228,000 \times g、4 $^{\circ}$ Cで、20 min 遠心分離し、上清を使用するまで-80 $^{\circ}$ Cで保存した。

参考例 2 ヒト PPAR γ 、RXR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドの COS1 細胞への共導入

150 cm^2 tissue culture flask (コーニング社) に COS-1 細胞を 5×10^6 個播
10 種し、37 $^{\circ}$ C 5% CO_2 条件下で 24 時間培養した。トランスフェクションはリポ
フェクトアミン (GIBCO BRL) を用いて行った。すなわち、125 μ l のリポフェ
クトアミン、100 μ l の PLUS Reagent、hPPAR γ 発現プラスミド (参考例 3 a
で得られたプラスミド p T B T-h P P A R γ) および hRXR α 発現プラスミ
ド (参考例 1 a で得られたプラスミド p T B T-h R X R α) を各 2.5 μ g、
15 レポータープラスミド (参考例 2 a で得られたレポータープラスミド p G L
3-4 E R P P-TK neo) を 5 μ g、pRL-Tk (Promega) を 5 μ g、opti-MEM (GIBCO
BRL) に混合してトランスフェクション混合液を作製した。COS-1 細胞に 25ml
のトランスフェクション混合液を添加し、37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 条件下で 3 時間培養
した。次いで、0.1%の BSA (脂肪酸不含) (和光純薬) を含む DMEM 培地 (日研
20 生物医学研究所) を 25ml 添加し、さらに、37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 条件下で 24 時間培
養した。

参考例 3

4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-2-(2-フリ
ル)-5-メチルオキサゾール (1.47 g)、3-(3-フェニル-1 H-ピラゾ
ール-4-イル) プロピオン酸エチル (0.90 g) と N,N-ジメチルホルムアミド
25 (50 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.16 g) を室温で加
えた。反応混合物を室温で 4 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸
エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
乾燥し、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) 溶出部から、3-[1-(4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] メトキシ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチルを無色油状物として得た (1.90g、収率 95%)。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.41 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.83 (3H, s), 4.07 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.05 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=3.6, 1.8 Hz), 6.79-6.83 (2H, m), 7.95-7.02 (2H, m), 7.20-7.46 (4H, m), 7.53-7.54 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m)。

10 参考例 4

3-[1-(4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] メトキシ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (1.90 g)、テトラヒドロフラン (7 mL)、及びエタノール (7 mL) の混合物に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 mL) を加え、50℃
15 で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (7 mL) と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して 3-[1-(4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] メトキシ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸の結晶を得た (1.50 g、収率 83%)。酢酸エチル-ヘ
20 キサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 125~126℃

参考例 5

4-[(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシ) メチル]-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾール (11.48 g)、3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (4.95 g)、無水炭酸カリウム (3.48 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を 90℃で 15 時間かき混ぜた。反
25 応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) 溶出部から、1-(4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] メトキ

シ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た (6.47g、収率 55%)。融点 123~124℃。

参考例 6

- 5 1-(4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] メトキシ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (6.28 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.46 g) を加えた後、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (3.93 g) を加え、室温で 30 分かき混ぜた。
- 10 た。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、[1-(4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] メトキシ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル]メタノールを得た (5.61 g、収率 98%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 125~126℃。

15 参考例 7

- [1-(4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] メトキシ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル]メタノール (3.0 g)、活性二酸化マンガ (10.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物を室温で 3 日間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮して得られた結晶をろ取し、1-[4-{ [2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] メトキシ}-3-メトキシベンジル]-3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドを得た (2.62 g、収率 87%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 106~107℃。
- 20

参考例 8

- 25 チオプロピオンアミド (3.0 g)、1,3-ジクロロ-2-プロパノン (4.70 g) およびエタノール (50 mL) の混合物を 1.5 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えた。混合物を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘ

キサン (1:6, v/v) 溶出部から、4-クロロメチル-2-エチルチアゾールを褐色油状物として得た (4.87 g、収率90%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.04 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.67 (2H, s), 7.16 (1H, s)。

5 参考例 9

4-クロロメチル-2-エチルチアゾール (4.87 g)、トリフェニルホスフィン (7.89 g) と、アセトニトリル (100 mL) の混合物を15時間加熱還流した。反応混合物を濃縮後、析出した結晶をジエチルエーテルで洗浄し、
10 [(2-エチル-4-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリドを無色結晶 (10.02 g、収率79%) として得た。アセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶した。融点222~223℃。

実施例 1

3-[1-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]プロ
15 ピオン酸 (0.60 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 mL) に、4-メチルモルホリン (0.16 g) とクロロ炭酸イソブチル (0.23 g) を順次、0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜ、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジ
ン-水和物 (0.30 g) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に0℃で滴下し
20 た。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酪酸トリメチル
(0.54 g)、メタンスルホン酸 (0.02 g) と1,4-ジオキサン (50 mL) の混合物を110℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物に酢酸エチルを
25 加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, v/v) 溶出部から、2-{2-[1-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]メトキシ}-3-メトキシベン
ジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]エチル}-5-プロピル-

1,3,4-オキサジアゾールの結晶を得た(0.49g、収率70%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点123~124℃

実施例2

1- (4- { [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリル] -メトキシ} -3-
5 -メトキシベンジル) -3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (0.70 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.49 g) と N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、油性、0.07 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で2日間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (5:1, v/v) 溶出部から、
10 (E) -2-[1-(4-{[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]メトキシ}-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル]エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (0.52 g、収率57%)。
15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.42 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.05 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.06 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.86 (1H, dd, J=18.6, 17.6 Hz), 6.52 (1H, dd, J=3.4, 1.8 Hz), 6.84-7.07 (4H, m), 7.32-7.59 (8H, m)。

実施例3

20 3-[1-({6-[5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]メトキシ}-3-ピリジル)メチル)-3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸 (0.40 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に、4-メチルモルホリン (0.11 g) とクロロ炭酸イソブチル (0.15 g) を順次、0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜ、不溶物をろ取して除き、ろ液をヒドラジン-水和物 (0.21 g) とテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物に0℃で滴下した。
25 反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られる残留物、オルト酪酸トリメチル (0.36 g)、メタンスルホン酸 (0.015 g) とテトラヒドロフラン (50 mL) の混合物を1.5時間

加熱還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (50 : 1, v/v) 溶出部から、2-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]-5-({3-フェニル-4-[2-(5-プロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル]-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)ピリジンを無色油状物として得た (0.31g、収率 69%)。

NMR(CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.63-1.84 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.97-3.17 (4H, m), 5.22 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.29-7.62 (10H, m), 7.99-8.04 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=1.8 Hz)。

実施例 4

1-((4-([2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]メトキシ)-3-メトキシベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (1.16 g)、[(2-エチル-4-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (1.61 g)、無水炭酸カリウム (0.53 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で 1.5 時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 3 から 3 : 2, v/v) で溶出し、4-([4-({4-[(Z) -2-(2-エチル-4-チアゾリル)エテニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル}メチル)-2-メトキシフェノキシ]メチル)-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾールを無色油状物として得た (0.08 g、収率 6%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.41 (3H, s), 2.92 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.83 (3H, s), 5.05 (2H, m), 5.27 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.45 (1H, d, J=12.4 Hz), 6.51-6.54 (1H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 6.95-7.03 (3H, m), 7.34-7.46 (4H, m), 7.53-7.54 (1H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 8.25 (1H, s)。

また、続いて得られる溶出部から 4 - {[4 - ({4 - [(E) - 2 - (2 - エチル - 4 - チアゾリル) エテニル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} メチル) - 2 - メトキシフェノキシ} メチル} - 2 - (2 - フリル) - 5 - メチルオキサゾールを無色油状物として得た (1.19 g、収率 82%)。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.41 (3H, s), 3.01 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.84 (3H, s), 5.06 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.50-6.54 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.85-7.06 (5H, m), 7.26-7.54 (6H, m), 7.65-7.69 (2H, m)。

実施例 5

- 10 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1.0 g)、[(2 - エチル - 4 - チアゾリル) メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド (1.40 g)、無水炭酸カリウム (0.46 g) および N,N - ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を室温で 15 時間かき混ぜた。

- 15 反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3 から 3 : 2, v/v) で溶出し、4 - {[4 - ({4 - [(E) - 2 - (2 - エチル - 4 - チアゾリル) エテニル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} メチル) フェノキシ} メチル} - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾールを無色油状物として得た。(0.95 g、収率 77%)。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.44 (3H, s), 3.03 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.00 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.90 (1H, s), 7.00-7.12 (3H, m), 7.25-7.46 (9H, m), 7.99-8.02 (2H, m)。

25 実施例 6

- 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (0.46 g)、メチレンジホスホン酸テトラエチル (0.32 g) および N,N - ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物に水素化ナトリウム (60%、

油性、0.05 g) を室温で加えた。反応混合物を室温で2時間かき混ぜた。
反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1 から 9:1, v/v) で溶出し、(Z)-2-(1-{4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]ベンジル}-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル)エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (0.05 g、収率8%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.43 (3H, s), 3.90-4.05 (4H, m), 4.97 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.57 (1H, dd, J=16.8, 14.4 Hz), 6.96-7.45 (11H, m), 7.98-8.03 (2H, m), 8.49 (1H, s)。

また、続いて得られる溶出部から (E)-2-(1-{4-[(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシ]ベンジル}-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-4-イル)エテニルホスホン酸ジエチルを無色油状物として得た (0.36 g、収率61%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.45 (3H, s), 4.01-4.16 (4H, m), 5.00 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.89 (1H, dd, J=18.6, 17.4 Hz), 7.01-7.12 (3H, m), 7.25-7.65 (9H, m), 7.99-8.04 (2H, m)。

実施例7

1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニルピロール-3-カルボアルデヒド (60 mg) およびメチレンビスホスホン酸テトラエチル (46 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解した。得られる溶液に水素化ナトリウム (6.0%、油性、6.5 mg) を室温で加え、16時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (1:2, v/v) 溶出部から (E)-2-{1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニルピロール-3-イル}エテニルホスホン酸ジ

エチル (56 mg、収率72%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, t, J=7 Hz), 2.44 (3H, s), 3.9-4.15 (4H, m), 4.99 (4H, s), 5.77 (1H, dd, J=20, 17.5 Hz), 6.69 (1H, d, J=2 Hz), 6.95-7.55 (14H, m), 7.95-8.1 (2H, m)。

5 実施例 8

1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボアルデヒド (100 mg)、
[(2 - エチル - 4 - チアゾリル) メチル] トリフェニルホスホニウムクロ
リド (140 mg)、無水炭酸カリウム (47 mg) および N,N - ジメチルホ
10 ルムアミド (10 mL) の混合物を 100℃ で 24 時間かき混ぜた。反応混合
物を水に注ぎ、2 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層
を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4, v/v)
溶出部から 4 - { [4 - ({3 - [(E) - 2 - (2 - エチル - 4 - チアゾ
15 リル) エテニル] - 4 - フェニルピロール - 1 - イル} メチル) フェノキシ]
メチル} - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (30 mg、収率24%)
を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.44 (3H, s), 3.01 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.99 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=2 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.81 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=2 Hz), 7.01 (2H, d, J=9 Hz), 7.19 (2H, d, J=9 Hz), 7.2-7.55 (9H, m), 7.95-8.1 (2H, m)。

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	30 mg
25 2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
<hr/>	
計 60 mg	

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 (錠剤の製造)

	1) 実施例 1 の化合物	30 g
	2) 乳糖	50 g
	3) トウモロコシデンプン	15 g
5	4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
	5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1000錠 計 140 g

1)、2)、3)の全量および30 gの4)を水で練合し、真空乾燥後、
整粒を行う。この整粒末に14 gの4)および1 gの5)を混合し、打錠機
10 により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30 mgを含有する錠剤1000錠を得る。

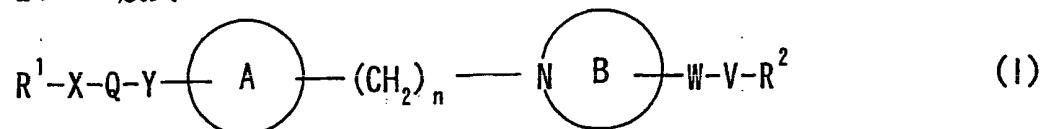
産業上の利用可能性

本発明化合物は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下
15 作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体機能調節活性に優れ、例えば糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)の予防・治療剤；高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等)の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全[IGT (Impaired Glucose Tolerance)]の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

20

請求の範囲

1. 一般式



5 [式中、 R^1 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

XおよびYは同一または異なって結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^6-$ または $-NR^6CO-$ (R^3 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^4 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^5 は水素原子、

10 置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を、 R^6 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

15 nは1ないし8の整数を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい含窒素5員複素環を；

Wは炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を；

20 Vは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-NR^7CO-$ (R^7 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を；

R^2 は $-PO(OR^8)(OR^9)$ (R^8 および R^9 は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また R^8 および R^9 は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)、 $-COR^{10}$ (R^{10} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、置換されて

25 いてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

ただし、環Bは式： $-Wa-(C=O)-R^a$ (Wa は結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を、 R^a は $-OR^b$ (R^b は水素原子または置換されてい

- てもよい炭化水素基を示す) または $-NR^cR^d$ (R^c および R^d は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、また R^c および R^d は結合して環を形成していてもよい) を示す) で示される置換基を有しない。
- 5 また、V が結合手であるとき、 R^2 は $-(C=O)-R^e$ (R^e は $-OR^f$ (R^f は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^gR^h$ (R^g および R^h は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、また R^g および R^h は結合して環を形成していてもよい) を示す) で示される置換基で置換された炭化水素基でない。) で表される化合物またはその塩。
- 10 2. X が結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^3$ (O R^4) $-$ または $-NR^5-$ (R^3 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 R^4 は水素原子または水酸基の保護基を、 R^5 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) ; かつ
- 15 Y が結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CONR^6-$ または $-NR^6CO-$ (R^6 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) である請求項 1 記載の化合物。
3. R^1 が置換されていてもよい複素環基である請求項 1 記載の化合物。
4. X が結合手である請求項 1 記載の化合物。
- 20 5. Y が酸素原子である請求項 1 記載の化合物。
6. 環 B がさらに有していてもよい置換基が炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。
7. 炭化水素基が炭素数 1 ないし 10 のアルキル基、炭素数 7 ないし 13 のアラルキル基または炭素数 6 ないし 14 のアリール基である請求項 6 記載の化合物。
- 25 8. V が結合手である請求項 1 記載の化合物。
9. R^2 が $-PO(OR^8)(OR^9)$ (R^8 および R^9 は同一または異なって水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、また R^8 および R^9 は結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) ; $-COR^{10}$

(R^{10} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。

10. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

5 11. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

12. 糖尿病の予防・治療剤である請求項11記載の医薬組成物。

13. 高脂血症の予防・治療剤である請求項11記載の医薬組成物。

14. 耐糖能不全の予防・治療剤である請求項11記載の医薬組成物。

15. 肥満の予防・治療剤である請求項11記載の医薬組成物。

10 16. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤。

17. ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである請求項16記載の剤。

18. レチノイドX受容体リガンドである請求項16記載の剤。

15 19. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤。

20. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の治療方法。

20 21. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における高脂血症の治療方法。

22. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満の治療方法。

25 23. 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

24. 高脂血症の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

25. 肥満の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> 5-Membered Heterocyclic Compounds

<130> 2918W00P

<150> JP 2001-186952

<151> 2001-06-20

<160> 8

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

ttagaattcg acaigggacac caaacatttc ctg 33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

ccccctcgagc taagtcattt ggtgcggcgc ctc 33

<210> 3

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 3

tcgacagggg accaggacaa aggtcacgtt cgggag 36

<210> 4

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

tcgactcccg aacgtgacct ttgtcctggt cccctg 36

<210> 5

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

cccagatctc cccagcgtct tgtcattg 28

<210> 6

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

tcaccatggt caagctttta agcgggtc 28

<210> 7

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

gtgggtaccg aaatgacat gggtgacaca gag 33

<210> 8

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

ggggtcgacc aggactctct gctagiacaa gtc 33

()

()

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D413/12, 413/14, 417/14, A61K31/422, 31/427, 31/4439,
A61P3/04, 3/06, 3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D413/12, 413/14, 417/14, A61K31/422, 31/427, 31/4439,
A61P3/04, 3/06, 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/45700 A1 (SmithKline Beecham Corp.), 28 June, 2001 (28.06.01), (Family: none)	1-19, 23-25
X	WO 01/38325 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 31 May, 2001 (31.05.01), RN=342023-48-7 etc. & JP 2001-226350 A & EP 1228067 A1	1-19, 23-25
X	EP 905133 A1 (Kowa Co., Ltd.), 31 March, 1999 (31.03.99), & JP 11-158175 A & US 6121286 A & US 6117886 A	1-19, 23-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2002 (03.09.02)

Date of mailing of the international search report
17 September, 2002 (17.09.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06107

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/49698 A1 (Glaxo Group Ltd.), 31 December, 1997 (31.12.97), & AU 9732610 A & ZA 9705431 A & CN 1222153 A	1-19, 23-25

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-22

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 20-22 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

As disclosed in the documents cited in second page, C, compounds represented by the structural formula in claim 1 are publicly known, and it is apparent that there is no technical relationship among the compounds involving a special technical feature. Thus, this application lacks unity of invention.
(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06107

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

Many of the compounds represented by the structural formula in claim 1 are publicly known, and only a few compounds which are represented by the structural formula and have specific substituents are concretely disclosed in the description of this application. Additionally, the structural formula includes extremely various chemical structures, so that it is very difficult to make search over the whole scope. In this international search, therefore, a search has been carried out on the basis of the compounds concretely disclosed in the description only on compounds having chemical structures similar to the concretely disclosed compounds.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D413/12, 413/14, 417/14, A61K31/422, 31/427, 31/4439, A61P3/04, 3/06, 3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D413/12, 413/14, 417/14, A61K31/422, 31/427, 31/4439, A61P3/04, 3/06, 3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 01/45700 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 2001.06.28 (ファミリーなし)	1-19, 23-25
X	WO 01/38325 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2001.05.31 RN=3420 23-48-7 etc. & JP 2001-226350 A & EP 1228067 A1	1-19, 23-25
X	EP 905133 A1 (KOWA CO., LTD.) 1999.03.31 & JP 11-158175 A & US 6121286 A & US 6117886 A	1-19, 23-25

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.09.02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 97/49698 A1 (GLAXO GROUP LTD.) 1997.12.31 & AU 9732610 A & ZA 9705431 A & CN 1222153 A	1-19, 23-25

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20-22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 20-22 に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

第2頁C. に掲げた引用文献に記載されるように、請求の範囲1に記載された構造式で表される化合物は公知であり、請求の範囲1に記載された構造式で表される化合物が特別な技術的特徴を含む技術的關係にないことは明らかである。したがって、本出願は単一性を有するものではない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1 に記載された構造式で表される化合物は多数が公知である一方で、本願明細書中で具体的に開示されている化合物は当該構造式で表されるうち特定の置換基を有するごく僅かなものに過ぎない。そして、上記構造式で表される化合物はきわめて多様な化学構造を取り得るため、その全ての範囲を調査するのは極めて困難である。したがって、この国際調査では明細書中に具体的に開示されている化合物に基づいて、その化合物と化学構造が類似するものについて調査を行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)